KLINISCH–EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONTRAZEPTIVE WIRKUNG DER GESTAGEN–DAUERTHERAPIE

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Katrin Heisler, geb. Kraushaar

Saarbrücken

1973

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg)

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONTRAZEPTIVE WIRKUNG DER GESTAGEN-DAUERTHERAPIE

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von
Katrin Heisler, geb. Kraushaar
geb.am 16.1.1942 in Leipzig

Dekan: Prof. Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr.med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündlicher Prüfungstermin 31. Januar 1973

Meiner Mutter,

meinem Mann und meinen Kindern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Themastellung 4

II. Untersuchungsgut und Methodik 6

III. Ergebnisse 9

IV. Diskussion der Ergebnisse 30

V. Zusammenfassung 36

VI. Literaturverzeichnis 38

I. Einleitung und Themastellung

Seit über 10 Jahren ist die hormonale Ovulationshemmung sowohl aus kontrazeptiver als auch aus therapeutischer Indikation bekannt und kommt in verschiedenen Modifikationen zur Anwendung. Hierbei spielt im Prinzip die Einphasentherapie bei der kontrazeptiven Indikation und die Zweiphasentherapie bei den therapeutischen Indikationen die wesentliche Rolle (4).

Nachdem unter Langzeitverabreichung dieser konventionellen Ovulationshemmer von mehreren Fachdisziplinen der Medizin mehr oder weniger starke Nebenwirkungen beobachtet wurden (3, 5, 10), befaßte sich die Forschung auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung mit anderen Möglichkeiten der hormonalen Kontrazeption. Zu diesen Versuchen zählt insbesondere die Langzeitverabreichung von Gestagenen. Nachdem bisher bei den durchuntersuchten Gestagenen in Daueranwendung sowohl die Schwangerschaftsrate als auch die allgemeinen Nebenwirkungen erhöht waren (5), soll in der vorliegenden Arbeit über ein Gestagen berichtet werden, das gleichfalls fortlaufend verabreicht wird. Es handelt sich hierbei um das 3,20-Dioxo-17α-acetoxy-$\Delta^{4,6}$-19-norpregnadien

(Ciba 31'458-Ba), ein Gestagen, das in der fortlaufenden Arbeit als "Ciba-Ba" bezeichnet wird und das uns freundlicherweise von der Fa. Ciba Geigy, Frankfurt a.M., zur Verfügung gestellt wurde.

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Gestagens Ciba-Ba sollten einmal eine Aussage über die kontrazeptive Wirkung geben; zum andern soll im Rahmen dieser Untersuchungen über die allgemeinen Nebenwirkungen, das Verhalten der Basaltemperatur sowie über Veränderungen der Vaginalzytologie und die Beeinflussung des Endometriums berichtet werden.

II. Untersuchungsgut und Methodik

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen wurden an einem ambulanten Patientengut der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar durchgeführt. Das Gestagen Ciba-Ba stand in Form von Tabletten in einer Dosis von 10 mg zur Verfügung.

Chemisch handelt es sich um das 3,20-Dioxo-17α -acetoxy-$\Delta^{4,6}$-19-norpregnadien (Ciba 31'458-Ba).

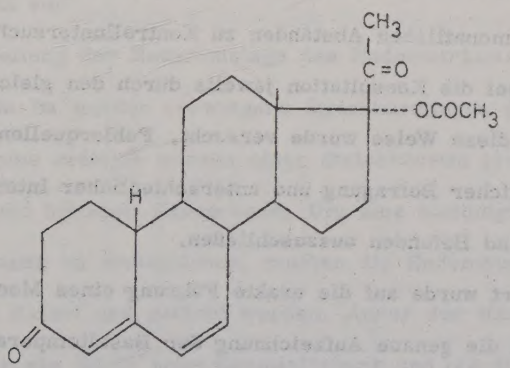

Abbildung 1: Strukturformel des 3,20-Dioxo-17α -acetoxy-$\Delta^{4,6}$-19-norpregnadien = Ciba 31'458-Ba.

Die Dosierung erfolgte vom 1. Zyklustag an fortlaufend über alle weiteren Zyklen hin, wobei je abends eine Tablette à 10 mg eingenommen werden sollte.

Die Gestagen-Dauertherapie kam bei insgesamt 69 Frauen mit 426 Behandlungszyklen zur Anwendung. Die Medikation erfolgte bei diesen Frauen aus kontrazeptiver Indikation; allerdings wurden nur solche Patientinnen in diesen Versuch einbezogen, bei denen eine evtl. auftretende Schwangerschaft keine unüberwindliche Schwierigkeit bedeutet hätte. Die Patientinnen waren über den Sinn der Untersuchungen aufgeklärt. Ferner wurden sie aufgefordert, sich in regelmäßigen, meist monatlichen Abständen zu Kontrolluntersuchungen vorzustellen, wobei die Konsultation jeweils durch den gleichen Arzt erfolgte. Auf diese Weise wurde versucht, Fehlerquellen auf Grund unterschiedlicher Befragung und unterschiedlicher Interpretation von Antworten und Befunden auszuschließen.

Größter Wert wurde auf die exakte Führung eines Menstruationskalenders und die genaue Aufzeichnung der Basaltemperatur gelegt. Um dies den Patientinnen zu erleichtern, erhielten sie übersichtliche und leicht verständliche Vordrucke, auf denen neben den Morgentemperaturen und den Menstruationsblutungen mit genauer Angabe über Stärke und Dauer auch eventuell auftretende Nebenwirkun-

gen, Einnahmefehler und unter Umständen das Datum eines Therapieabbruches zu vermerken waren.

Regelmäßig erfolgten Gewichtskontrollen.

Um Rückschlüsse auf den Einfluß von Ciba-Ba auf die Vaginalschleimhaut ziehen zu können, wurden zahlreiche Vaginalabstriche gemacht. Nach Entnahme von jeweils zwei Abstrichen mittels Watteträgern aus dem seitlichen Scheidengewölbe und nach über zweistündiger Fixierung der Smears in einem Gemisch von 96 %igem Alkohol und Äther zu gleichen Teilen, erfolgte die Färbung nach PAPANICOLAOU. Insgesamt lagen 76 Smears zur hormonalen Zytodiagnostik vor.

Zur Beurteilung der Reaktionslage des Endometriums auf das Gestagen Ciba-Ba wurden vorwiegend Strichkürettagen durchgeführt. Die Entnahme erfolgte mittels einer Strichkürette jeweils von der vorderen und hinteren Kavumwand. Um eine histologische Funktionsdiagnostik zu ermöglichen, mußten die Endometriumstreifen in Alkohol fixiert und gefärbt werden. Außer der Hämalaun-Färbung kamen die BEST'sche Karminfärbung und die PAS-Farbreaktion zur Anwendung. Insgesamt lagen 15 Endometriumsbiopsien zur Auswertung vor.

III. Ergebnisse

Im Verlauf der klinischen Untersuchungen sollte die Wirksamkeit des Präparates Ciba-Ba in kontrazeptiver Hinsicht sowie eventuell auftretende Nebenwirkungen getestet werden. Ferner sollte der Einfluß dieses Gestagens auf die Vaginalschleimhaut, das Endometrium und die Basaltemperatur festgestellt werden.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 69 Frauen durchgeführt, die zwischen 18 und 46 Jahre alt waren. Über die Altersverteilung des Patientengutes gibt die Abbildung 2 Auskunft.

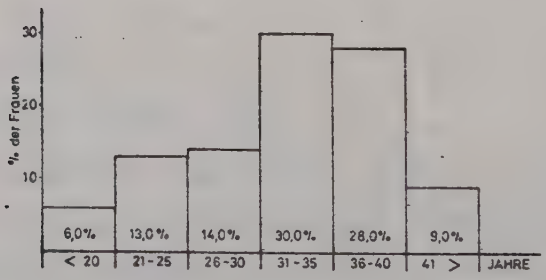

Abbildung 2: Altersverteilung der 69 Patientinnen, die mit dem Gestagen Ciba-Ba behandelt wurden.

Sie nahmen das Gestagen Ciba-Ba jeweils kontinuierlich vom 1. Zyklustag an ein.

Die Anzahl der behandelten Zyklen belief sich auf 426, was einer durchschnittlichen Therapiedauer von 6,2 Zyklen pro Patientin entsprach. Wieviele Patientinnen an den einzelnen Behandlungszyklen von 1 bis 11 teilnahmen, zeigt die Abbildung 3 in einem Säulendiagramm.

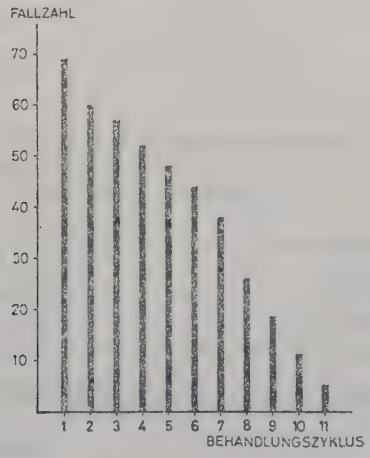

Abbildung 3: Anzahl der Fälle pro Behandlungszyklus 1 bis 11.

Nur 5 der Frauen hatten noch keine Schwangerschaft durchgemacht, während die übrigen 1- bis 10mal schwanger gewesen waren (siehe Tabelle I).

Tabelle I: Fertilitätsstatus der 69 Patientinnen, die mit Ciba-Ba behandelt wurden.

Schwangerschaften	Fälle	Prozent
0	5	7,2
1 - 3	51	74,0
4 - 6	10	14,5
7 - 9	2	2,9
10 und mehr	1	1,4

Klinische Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirkung von Ciba-Ba erwies sich als unvollständig.

Insgesamt kam es zu 8 Schwangerschaften. 6 davon ließen sich bestimmt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Einnahmefehler zurückführen.

Nach der Formel

$$x = \frac{\text{Zahl der Schwangerschaften}}{\text{Zahl der Zyklen}} \cdot 1.200 \text{ Expositionsmonate}$$

errechnet man für diese als "ungereinigt" bezeichneten Schwangerschaften einen Pearl's Index von 16,9.
2 weitere Schwangerschaften mußten auf ein Therapieversagen zurückgeführt werden. Der Pearl's Index für diese "gereinigten" Schwangerschaften beträgt 5,6.

Nebenwirkungen

Da für die Bedeutung eines pharmazeutischen Präparates nicht nur die klinische Wirksamkeit ausschlaggebend ist, sondern auch seine Verträglichkeit, erfolgte eine genaue Beobachtung der Begleiterscheinungen, die unter der Therapie mit Ciba-Ba auftraten.
Zweckmäßigerweise unterscheidet man bei den Nebenwirkungen hormonaler Kontrazeptiva Varianten im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenerscheinungen.

Unter Varianten im Zyklusverlauf sind einerseits Zwischenblutungen zu verstehen, andererseits auch das Ausbleiben der normalerweise am 27. oder 28. Tag auftretenden Abbruchblutungen.

Nach ihrer Intensität lassen sich die Zwischenblutungen in zwei Gruppen aufgliedern: Von Schmierblutungen oder "Spottings" spricht man bei geringgradigen Blutungen, während Blutungen von Menstruationsstärke als Durchbruchsblutungen bezeichnet werden.

Über die Störungen im Zyklusverlauf, die unter der Behandlung mit Ciba-Ba bei 28 Patientinnen zu beobachten waren, gibt die Tab. II Auskunft.

Aus der Aufstellung ist ersichtlich, daß Zwischenblutungen bei 27 Frauen in 63 Zyklen auftraten.

Tabelle II: Varianten im Zyklusverlauf unter der Therapie mit dem Gestagen Ciba-Ba.

Nebenwirkungen	Zahl der Patientinnen	Zahl der Zyklen
Durchbruchsblutungen	27 (39,1 %)	27 (6,3 %)
Spottings		36 (8,5 %)
"sekundäre Amenorrhoe"	1 (1,4 %)	1 (0,2 %)

Durchbruchsblutungen traten also in insgesamt 27 Zyklen auf, was 6,3 % der Gesamtzahl der behandelten Zyklen entspricht.

Die Abbildung 4 veranschaulicht in einem Säulendiagramm, an welchen Zyklustagen es zu den Durchbruchsblutungen kam.

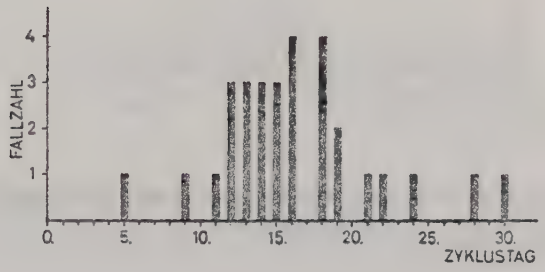

Abbildung 4: Zeitpunkt der beobachteten Durchbruchsblutungen unter der Dauertherapie mit dem Gestagen Ciba-Ba.

Spottings verteilten sich auf 36 Zyklen oder 8,5 % aller behandelten Zyklen. Die Abbildung 5 demonstriert den Zeitpunkt des Auftretens der Spottings unter der Gestagen-Dauertherapie.

Bei einer Patientin kam es unter der Ciba-Ba-Therapie zu einer sekundären Amenorrhoe. Während der Behandlung, die über 6 Monate fortgeführt wurde, trat keine spontane Abbruchblutung auf.

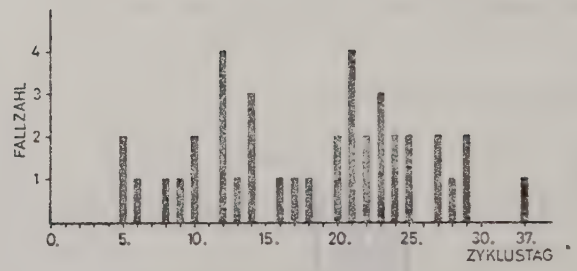

Abbildung 5: Zeitpunkt der beobachteten Spottings unter der Dauertherapie mit dem Gestagen Ciba-Ba.

Interessant war auch der Einfluß des kontinuierlich verabreichten Gestagens Ciba-Ba auf Zyklusdauer, Blutungsdauer und Zahl der blutungsfreien Tage während eines Zyklus.

Die Abbildung 6 zeigt die Dauer der Abbruchblutungen, die unter der Therapie auftraten. Die Ordinate gibt die Prozentzahl der beobachteten Zyklen, die Abszisse die Blutungsdauer in Tagen an. Aus dem Kurvenverlauf ist ersichtlich, daß es vorwiegend zu Abbruchblutungen von 2 bis 7 Tagen Dauer kam, wobei das Häufigkeitsmaximum bei 4 bis 5 Tagen lag.

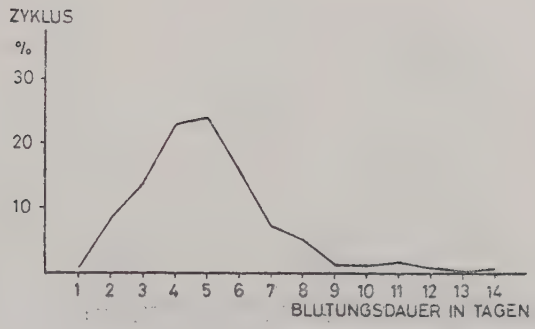

Abbildung 6: Dauer der Abbruchblutungen unter der kontinuierlichen Therapie mit dem Gestagen Ciba-Ba.

Die Abbildung 7 zeigt auf der Abszisse die Dauer der Zyklen in Tagen, auf der Ordinate den Prozentsatz an der Gesamtheit der beobachteten Zyklen.

Mit der größten Häufigkeit traten in nur 11,7 % normale 28tägige Zyklen auf. Insgesamt 70 % der Zyklen dauerten zwischen 24 und 31 Tagen und lagen damit in noch physiologischen Grenzen.

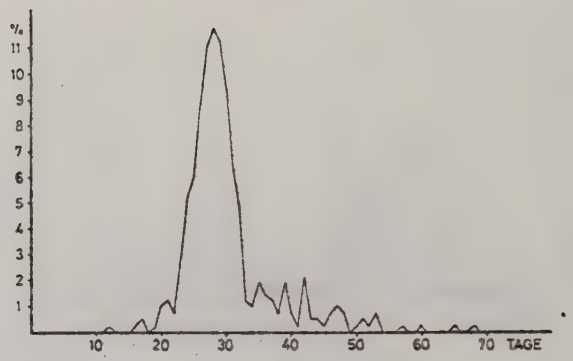

Abbildung 7: Dauer der Zyklen in Tagen unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba.

In Abbildung 8 sind auf der Ordinate die Anzahl der verwertbaren Zyklen in Prozent, auf der Abszisse die Zahl der blutungsfreien Tage eingetragen. Um eventuell sich ergebende Unterschiede in der Anzahl der blutungsfreien Zyklustage bei Beginn der Behandlung und bei länger durchgeführter Therapie feststellen zu können, wurden die Daten bis zum 120. Behandlungstag und die nach dem 120. Tag gewonnenen Ergebnisse in getrennten, unterbrochen gezeichneten Kurven dargestellt. Der Verlauf beider Kurven weicht unwesentlich voneinander ab, so daß die Behandlungsdauer offensichtlich ohne Einfluß auf die Zahl der blutungsfreien Tage blieb.

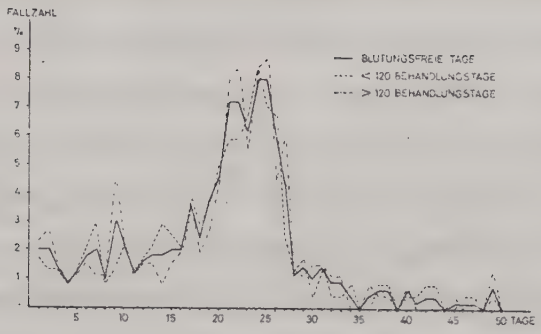

Abbildung 8: Zahl der blutungsfreien Tage unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer.

Die durchgezogene Kurve stellt den Mittelwert aus den beiden genannten Einzelkurven dar. Aus ihr läßt sich errechnen, daß nur in knapp 60 % der Zyklen das blutungsfreie Intervall in physiologischen Grenzen von 19 bis 28 Tagen lag.

Außer den Veränderungen im Zyklusablauf waren die allgemeinen Nebenerscheinungen, die unter der Behandlung mit Ciba-Ba auftraten, von besonderem Interesse. Um diesbezüglich auswertbare Angaben zu erhalten, wurden die Patientinnen gebeten, im Falle irgendwelcher Störungen ihres Allgemeinbefindens diese auf den

ihnen mitgegebenen Vordrucken gleichfalls unter dem entsprechenden Datum zu vermerken. Zusätzlich wurden die Frauen bei jeder Kontrollvorstellung gründlich und gezielt nach ihren Beschwerden gefragt, wobei besonders nach Unverträglichkeitssymptomen von Seiten des Magen-Darm-Traktes und der Leber geforscht wurde, ferner nach Störungen des ZNS (Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl), Hauterscheinungen, Gewichtsveränderungen und eventuellen Auswirkungen auf die Libido.

Trotz einer gewissen unvermeidbaren Subjektivität der Ergebnisse dürften diese doch Rückschlüsse auf die Verträglichkeit von Ciba-Ba zulassen.

Die Tabelle III gibt Aufschluß über die beobachteten Nebenwirkungen. In ihr finden sich neben der jeweiligen Begleiterscheinung die absolute Zahl der Patientinnen, die daran litten, mit ihrem Prozentsatz am Gesamtkollektiv. Rechts daneben ist die absolute Zahl der Zyklen, in der diese Erscheinungen auftraten, vermerkt, mit ihrem prozentualen Anteil an der Summe der behandelten Zyklen.

Bei 10,1 % der Frauen mußte das Gestagenpräparat wegen völliger Unverträglichkeit abgesetzt werden. Am häufigsten waren Störungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes, die von 20,3 % der Patientinnen in 6,6 % aller behandelten Zyklen angegeben wurden.

Tabelle III: Häufigkeit der allgemeinen Nebenerscheinungen, die unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba auftraten.

Art der Nebenerscheinung	Zahl der Patientinnen (n = 69)	Zahl der Zyklen (n = 426)
Nervosität	1 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Kopfschmerzen und Schwindelgefühl	12 (17,4 %)	14 (3,3 %)
Magen-Darm-Syndrom	14 (20,3 %)	28 (6,6 %)
Mastodynie	6 (8,7 %)	13 (3,1 %)
Fluor	1 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Beinsyndrom	7 (10,1 %)	17 (4,0 %)
Akne	7 (10,1 %)	12 (2,8 %)
Unterleibsbeschwerden	12 (17,4 %)	20 (4,7 %)
Müdigkeit	4 (5,8 %)	4 (0,9 %)
Kreuzschmerzen	8 (11,6 %)	12 (2,8 %)
Herzschmerzen	2 (2,9 %)	4 (0,9 %)
Haarausfall	1 (1,4 %)	3 (0,7 %)
Libido Zunahme	-	
Libido Abnahme	3 (4,3 %)	
Depressionen	1 (1,4 %)	
Allergie	4 (5,8 %)	11 (2,6 %)
Abgesetzt wegen Unverträglichkeit	7 (10,1 %)	

Über Unterleibsbeschwerden klagten 17,4 % der Frauen in insgesamt 4,7 % der Zyklen.
Kopfschmerzen und Schwindelgefühl traten gleichfalls bei 17,4 % der Patientinnen auf und zwar in 3,3 % der Zyklen.
Weitere häufige Nebenerscheinungen waren Kreuzschmerzen bei 11,6 %, Akne und Beinsyndrom bei je 10,1 %, Mastodynie bei 8,7 % sowie Müdigkeit und Allergien bei je 5,8 % der behandelten Frauen.
Über eine Abnahme der Libido klagten 4,3 % der Patientinnen.
Herzschmerzen wurden von 2 Frauen (2,9 %) angegeben.
In je einem Fall wurden Depressionen, Nervosität, zunehmender Fluor und Haarausfall festgestellt.

Um den Einfluß einer Gestagen-Dauertherapie auf das Körpergewicht prüfen zu können, wurden alle Patientinnen regelmäßigen Gewichtskontrollen unterworfen. Die Ergebnisse, die sich nur bei 66 Frauen auswerten ließen, zeigt das Säulendiagramm in Abbildung 9.
Die Ordinate gibt den Prozentsatz beobachteter Patientinnen an, die Abszisse die Gewichtsveränderungen in kg.
Insgesamt kam es bei 38 % der Frauen zu einer Gewichtsabnahme, bei 48 % zu einer Gewichtszunahme. Bei 14 % blieb das Körper-

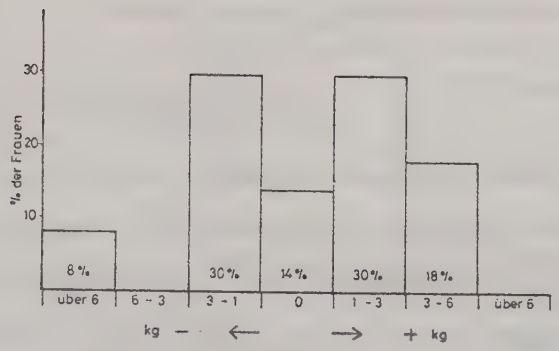

Abbildung 9: Gewichtsveränderungen unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba.

gewicht unter der Hormonbehandlung konstant.

Wirkung auf die Basaltemperatur

Da es wesentlich ist, zu wissen, ob die Gestagen-Dauertherapie zu einer Hemmung der Ovulation führt, wurden alle Patientinnen aufgefordert, regelmäßig und exakt ihre Aufwachtemperatur zu messen und auf einem Kurvenblatt zu vermerken.

Im Verlauf der Untersuchungen über die Wirksamkeit von Ciba-Ba wurden insgesamt 321 Zyklen durchgemessen. Die Formen der erhaltenen Temperaturkurven gibt die Abbildung 10 wieder.

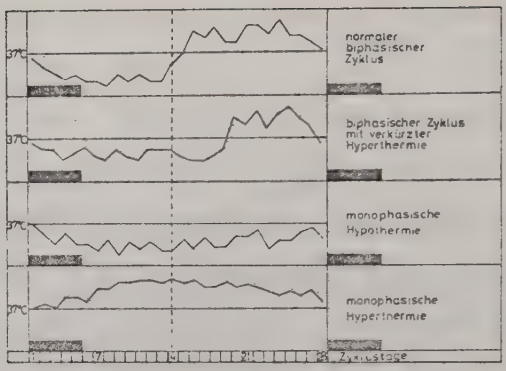

Abbildung 10: Verlaufsformen der Basaltemperaturkurve unter der Behandlung mit Ciba-Ba.

a) Mit 182 Zyklen oder 56,7 % aller durchgemessenen Zyklen war die monophasische Hypothermie und damit der anovulatorische Zyklus am häufigsten.

b) 68 Zyklen oder 21,2 % verliefen normal biphasisch, während

c) 6 Zyklen oder 1,9 % bei ebenfalls biphasischem Verlauf eine verkürzte Hyperthermie zeigten.

In diesen insgesamt 74 biphasischen Zyklen (= 23,1 %) war es also zu einer Ovulation gekommen.

d) Monophasisch-hypertherm waren 65 Zyklen (= 20,2 %).

Aus dem Verhalten dieser Kurven ist naturgemäß kein Rück-

schluß auf eventuell erfolgte Ovulationen möglich.

Wirkung auf das Endometrium

Zur Beurteilung der Wirkung des Gestagens Ciba-Ba auf die Uterusschleimhaut wurden insgesamt 13 histologische Präparate, die unter der Therapie von 9 Patientinnen gewonnen worden waren, ausgewertet. In 2 Fällen handelt es sich um Operationspräparate. Sonst erfolgte die Entnahme des Materials mittels Strichkürette.
Leider ist die Anzahl der histologischen Untersuchungen nur gering, so daß sich die Befunde, die zwischen dem 1. Zyklustag und dem 58. Tag nach der Abbruchblutung erhoben wurden, kaum systematisieren lassen. In der Tab. IV sind alle Präparate kurz besprochen.

Die Befunde wichen zum Teil stark von den in "normalen" Zyklen beobachteten Bildern ab. So fand sich bei 2 Patientinnen bereits am 1. bzw. am 5. Zyklustag eine eindeutige Sekretion, während sich bei einer dritten Frau das Endometrium am 1. Zyklustag proliferativ mit aufgelockertem Stroma zeigte. In einem anderen Fall wurde dagegen am 47. Tag eine Proliferation beobachtet. Die histologischen Bilder waren zum größten Teil ungewöhnlich, da unter anderem Mißverhältnisse zwischen Drüsenentwicklung und Stroma bestanden.

Tabelle IV: Endometriumsbefunde unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba.

Fall Nr.	Präp. Nr.	Zyklustag bzw. Tag nach letzter Abbruchblutung	Befund	PAS-Reaktion	Glykogen-Färbung
7	S 9050	1	Sekretionsphase, etwa 19. Zyklustag entsprechend	fehlt	fehlt
8	S 9212	45	Tendenz in Richung einer Deziduaentwicklung	+	+
13	S 8041	37	etwas unregelmäßige Sekretionsphase	(+)	(+)
	S 8058	5	etwas unregelmäßige Sekretionsphase mit deutlicher pseudodezidualer Reaktion	+	+
	S 9268	22	unterschiedlich und unregelmäßig entwickelte Sekretion; zum Teil Zystenbildung	-	-
	S 9409	23	weitgehend regelmäßige Sekretionsphase, etwa 19.Tag	+	+
	S 9460	44	unregelmäßig und ungewöhnlich, z.T. sehr dichtstehende sägezahnartige Drüsen, gelegentlich etwas erweitert	+	+

Forts. Tab. IV

Fall Nr.	Präp. Nr.	Zyklustag bzw. Tag nach letzter Abbruchblutung	Befund	PAS-Reaktion	Glykogen-Färbung
41	S 9005	12	späte Proliferationsphase	-	-
47	S 8040	47	Proliferation	-	(+)
50	T 3059	10	(wenig Endometrium aus basalen Schichten, daher keine sichere Zyklus-diagnose)	fehlt	fehlt
62	T 3214	19	Sekretionsphase regel-recht, dem 19.-20. Tag entsprechend	fehlt	fehlt
67	S 9082	25	etwas unregelmäßige frü-he Sekretionsphase	+	+
76	S 9085	1	Proliferation mit aufge-lockertem Stroma	-	-

(+) = schwach positiv

Wirkung auf die Vaginalschleimhaut

Um den Einfluß des Gestagens Ciba-Ba auf das Scheidenepithel beurteilen zu können, wurden vaginalzytologische Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt kamen 71 Smears von 47 Patientinnen zur Auswertung.

Das Säulendiagramm der Abbildung 11 zeigt die prozentuale Verteilung von Superfizial- und Intermediärzellen im Verlauf des mit Gestagen behandelten, normal langen bzw. verlängerten Zyklus.

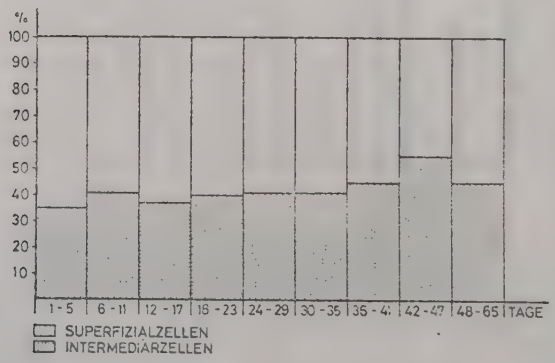

Abbildung 11: Prozentuale Verteilung von Superfizial- und Intermediärzellen im Verlauf des gestagenbehandelten Zyklus.

Es wird deutlich, daß der normale Gipfel der Proliferation gegen Zyklusmitte fehlt und es sogar zu einem leichten Abfall kommt. Die graphischen Darstellungen des Pyknose- und des Eosinophilie-Indexes (Abbildung 12 und 13) zeigen ebenfalls keinen zyklusgerechten Verlauf, was besonders an der unteren Begrenzung der Kurven ersichtlich wird und wohl eine Überlagerung auf Grund des Gestageneffektes darstellt.

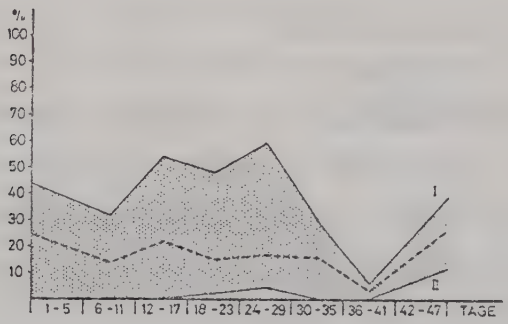

Abbildung 12: Pyknose-Index

I = Maximum
II = Minimum
--- = Mittelwert

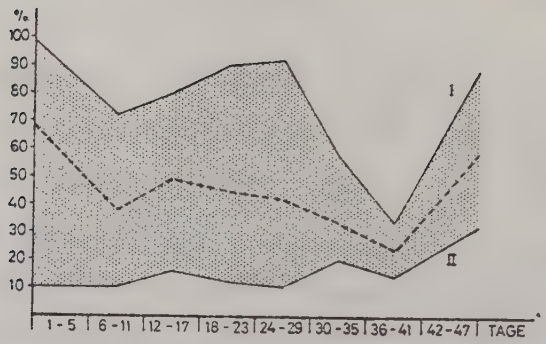

Abbildung 13: Eosinophilie-Index

I = Maximum
II = Minimum
--- = Mittelwert

IV. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden klinisch-experimentellen Untersuchungen wurden mit dem Gestagen Ciba 31'458-Ba (Ciba-Ba) durchgeführt. Dieses wurde in einer Dosierung von 10 mg/die 69 Patientinnen kontinuierlich verabreicht und zwar über insgesamt 426 Zyklen.

Die kontrazeptive Wirkung des Präparates Ciba-Ba erwies sich in unserer Versuchsreihe als unzureichend. Im Gegensatz zu ZAÑARTU (6), der keine Schwangerschaft auf Grund eines Therapieversagens beobachtete, sondern nur nach Einnahmefehlern und Therapieabbruch, sahen wir insgesamt 8 Schwangerschaften, von denen nur 6 bestimmt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Einnahmefehler zurückzuführen waren, während 2 auf einem Therapieversagen beruhten.

Besonderer Wert wurde auf die vollständige Erfassung auftretender Nebenwirkungen unter der Dauertherapie mit Ciba-Ba gelegt. Diese wurden zweckmäßigerweise in Varianten im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenwirkungen unterschieden.

Insgesamt kam es bei 28 Patientinnen zu Störungen im Zyklusverlauf.

Ebenso wie ZAÑARTU (6) beobachteten wir das Auftreten eines Falles von sekundärer Amenorrhoe unter der Therapie. Während der trotzdem über 6 Monate fortgeführten Behandlung trat keine spontane Blutung auf.

Zu Zwischenblutungen kam es bei 27 Patientinnen, was 39,1 % des Gesamtkollektivs entspricht, in insgesamt 63 oder 14,8 % der 426 ausgewerteten Zyklen.

Am häufigsten sahen wir Spottings, die in 36 (= 8,5 %) der Zyklen auftraten, während es in 27 Zyklen (= 6,3 %) zu Durchbruchsblutungen kam.

Die diesbezüglichen Untersuchungen ZAÑARTU's (6) hatten ein weit positiveres Ergebnis, da er nur bei 3 von 189 beobachteten Zyklen derartige Zwischenblutungen feststellte, was 1,5 % der Zyklen entspricht.

Die Zwischenblutungen (Spottings und Durchbruchsblutungen) traten praktisch zu jeder Zeit des Zyklus auf. Während die Spottings ihre größte Häufigkeit im letzten Zyklusdrittel erreichten, zeichnete sich für die Durchbruchsblutungen ein deutlicher Gipfel in Zyklusmitte ab.

Die Dauer der Abbruchblutung unter der kontinuierlichen Gestagentherapie stellte sich als weitgehend normal heraus. Es wurden vorwie-

gend Blutungen von 2 bis 7 Tagen Dauer beobachtet, wobei das Häufigkeitsmaximum bei 4 bis 5 Tagen lag. Verkürzte und verlängerte Blutungen fanden sich ebenfalls, jedoch, wie auch ZAÑARTU (6) feststellte, in untergeordneter Häufigkeit.

Auch hinsichtlich der Zyklusdauer gleichen sich unsere Ergebnisse und die von ZAÑARTU (6). Wir fanden 70 % der Zyklen, die mit 24 bis 31 Tagen in physiologischen Grenzen lagen. 11,7 % davon waren normale 28tägige Zyklen, 7 % waren kürzer als 24 Tage und 23 % länger als 31 Tage.

Das blutungsfreie Intervall lag nur in 60 % der Zyklen in physiologischen Grenzen von 19 bis 28 Tagen. Die Dauer der Behandlung blieb darauf ohne Einfluß, da sich diese Situation auch bei längeren Behandlungszeiträumen (> 120 Tage) nicht änderte.

Allgemeine Nebenerscheinungen traten in 32,8 % der Zyklen auf und waren damit sehr häufig. Da sich die anfänglichen Beschwerden bei fortlaufender Therapie nicht besserten, mußte bei 7 Patientinnen (10,1 %) die Behandlung abgebrochen werden.

ZAÑARTU berichtet gleichfalls von allgemeinen Nebenerscheinungen. Er betont jedoch deren geringe Häufigkeit und Intensität sowie die Tatsache, daß 35 von 57 Frauen absolut beschwerdefrei blieben.

Von besonderem Interesse war die Wirkung der Gestagen-Dauertherapie auf das Körpergewicht. Es zeigte sich, daß dieses bei 14 % der Patientinnen konstant blieb. Bei 38 % der Frauen kam es zu einer Gewichtsabnahme, gegenüber 48 % der Frauen, die an Gewicht zunahmen.

Da die einfachste Methode zum Nachweis einer Ovulation die exakte Messung der Basaltemperatur ist, wurde großer Wert auf das Führen der Basaltemperaturkurven gelegt.
Im Gegensatz zu ZAÑARTU (6), der insgesamt nur 6 Zyklen auswerten konnte, die alle biphasisch, also ovulatorisch waren, fanden wir in 56,7 % der durchgemessenen Zyklen eine monophasische Hypothermie und damit einen anovulatorischen Zyklus.
21,2 % der Kurven zeigten normal biphasischen Verlauf, 1,9 % biphasischen Verlauf mit verkürzter Hyperthermie. Bei diesen insgesamt 23,1 % hatte also offenbar eine Ovulation stattgefunden.
Weitere 20,2 % der Kurven waren monophasisch-hypertherm und damit hinsichtlich einer Ovulation nicht aussagekräftig. Die Hyperthermie könnte in diesem Fall auf einen temperaturerhöhenden Effekt von Ciba-Ba bei einer individuellen Ansprechbarkeit auf das zugeführte Gestagen hinweisen.

Die Wirkung auf das Endometrium versuchten wir an Hand von 13 Histologiepräparaten abzuklären, die von 9 Patientinnen gewonnen worden waren. Es fiel auf, daß neben normalen zyklusgerechten Schleimhautbildern andere zu finden waren, die keinen Bezug zum Entnahmetermin erkennen ließen.

So zeigte ein Präparat am 1. Zyklustag eine Sekretionsphase, etwa dem 19. Zyklustag entsprechend, während sich in einem anderen vom 47. postmenstruellen Tag eine Proliferation fand. Weiterhin bestanden Mißverhältnisse zwischen Drüsenentwicklung und Stroma. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von ZAÑARTU (6) gemacht, der ca. 50 % der Endometriumsbiopsien als normal schildert, im übrigen aber Ödeme, prädeziduale Reaktionen und eine unregelmäßige Entwicklung von Drüsenepithel und Stromazellen als "atypische Befunde" beschreibt.

Schleimhautatrophien wurden nicht beobachtet.

Als letztes galt es, die Wirkung des Präparates Ciba-Ba auf das Scheidenepithel zu klären, weshalb zahlreiche vaginalzytologische Untersuchungen durchgeführt wurden. Dabei zeigte sich, daß die Veränderungen am Scheidenepithel auf Grund der Gestagenzufuhr nicht zyklusgerecht ablaufen. So beobachteten wir anstelle des Proliferationsgipfels gegen Zyklusmitte einen geringen Abfall.

Die Kurven des Pyknose- und Eosinophilie-Indexes ließen ebenfalls den Anstieg in Zyklusmitte vermissen.

Im Gegensatz zu ZAÑARTU (6), der Superfizialzellen während des ganzen Zyklus nur sporadisch sah und daher dem Gestagen Ciba-Ba einen antiöstrogenen Effekt zuschreibt, ließen sich in unseren Smears Superfizialzellen im Mittel zwischen 45 und 65 % nachweisen. Ein stärkerer Östrogenmangel läßt sich daher verneinen, wofür auch Eosinophilie und Kernpyknose sprechen.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Gestagen Ciba 31´458-Ba, ein 3,20-Dioxo-17∝ acetoxy-$\Delta^{4,6}$-19-norpregnadien, berichtet. Die Verabfolgung dieses oral wirksamen Gestagens erfolgte täglich in einer Dosierung von 10 mg bei einem Kollektiv von 69 Frauen mit insgesamt 426 Behandlungszyklen. Dabei wurde im Rahmen der Untersuchungen insbesondere die kontrazeptive Wirkung überprüft. Zum anderen wurde besonders auf auftretende Nebenwirkungen geachtet. Weiterhin wurde die Wirkung des Gestagens auf das Verhalten der Basaltemperatur sowie die Beeinflussung des Endometriums und des Vaginalepithels untersucht.

Es konnte festgestellt werden, daß die kontrazeptive Wirksamkeit in der Dauerverabreichung dieses Gestagens nicht optimal ist, da der Pearl´s Index 5,6 beträgt.

Gleichfalls lagen sowohl die Nebenwirkungen im Zyklusverlauf als auch die allgemeinen Nebenerscheinungen wesentlich über den Werten, die zur Zeit in der konventionellen hormonalen Ovulationshemmung gefunden werden, so daß auch von dieser Seite her die

Dauerverabreichung dieser Substanz zur Konzeptionsverhütung problematisch erscheint.

Die Basaltemperaturkurven zeigten neben den bekannten Varianten in der Ovulationshemmung in 23,1 % eine ovulatorische Verlaufsform unter der Gestagen-Dauertherapie mit Ciba-Ba.

Sowohl die histologischen Untersuchungen des Endometriums als auch die vaginalzytologischen Befunde ergaben atypische Bilder, die durch die kontinuierliche Gestagenverabreichung zu erklären sind.

VI. Literaturverzeichnis

1. BOTELLA-LLUSIA, J.: Mode of action of oral contraceptives. Acta Europ. Fertil. 1: (1969) 31-64.

2. GRAND, D.L.: Cent cas d'utilisation d'un nouveau progestatif: le CIBA 31 458-Ba, en obstétrique. Thèse, Paris 1967, 130 S.

3. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

4. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung. Der Prakt. Arzt 12: (1970) 1159-1164.

5. HEINEN, G.: Discriminating use of combination and sequential preparations in the hormonal inhibition of ovulation. Contraception 4: (1971) 393-400.

6. HEINEN, G.: Persönliche Mitteilungen.

7. MARTINEZ-MANAUTOU, J.; CORTEZ, V.; GINER, J.; AZNAR, R.; CASASOLA, J.; RUDEL, H.W.: Low doses of Progestagen as an approach to fertility control.
Fertil. Steril. 17: (1966) 49-57.

8. MARTINEZ-MANAUTOU, J.; GINER-VELAZQUEZ, J.; CORTEZ-GALLEGOS, V.; AZNAR, R.; ROJAS, B.; GUITIERREZ-NAJAR, A.; RUDEL, H.W.: Daily progestagen for contraception: A clinical study.
Brit. Med. J. 2: (1967) 730-732.

9. MENG, M.: Erfahrungen mit der Minipille.
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 61: (1972) 519-531.

10. PLOTZ, E.J.: Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide. Teil I und II.
Geburtsh. Frauenheilk. 30: (1970) 193-211 und 362-379.

11. SANCHEZ de RIVERA, G.; BOTELLA-LLUSIA, J.: Acción de un gestágeno de sintesis en dosis continuas sobre el aparato genital femenino. Contribución al mecanismo de acción de los esteroides anovulatorios.
Acta ginec. 20: (1969) 929-942.

12. TYLER, E.T.: Diskussionsbeitrag auf dem VI. Internationalen Weltkongreß für Fertilität und Sterilität.
Tel Aviv, 1968.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Heinen für die Überlassung des Themas sowie für seine hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 16. Januar 1942 wurde ich, Katrin Heisler, geb. Kraushaar, als zweites Kind des 1943 gefallenen Kaufmanns Rudolf Kraushaar und seiner Ehefrau Hanni, geb. Heck, in Leipzig geboren.

Von Herbst 1948 bis März 1951 besuchte ich dort die Volksschule. Nach Zweibrücken übergesiedelt, absolvierte ich hier das 4. Volksschuljahr und wurde Ostern 1952 in das Altsprachliche Herzog-Wolfgang-Gymnasium eingeschult, wo ich am 2. März 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Da ich ursprünglich Pharmazie studieren wollte, absolvierte ich anschließend ein zweijähriges Praktikum in der dortigen Löwen-Apotheke und bestand das pharmazeutische Vorexamen am 26. März 1964.

Weil ich keine Aussicht auf einen Studienplatz für Pharmazie hatte, begann ich im Sommersemester 1964 das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, wo ich am 3. Mai 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Das weitere Medizinstudium absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg-Saar und bestand dort am 22. Juli 1967 das Physikum.

Im Dezember 1967 heiratete ich und übersiedelte nach Saarbrücken. Hier wurde im Oktober 1968 meine Tochter, im Dezember 1969 mein erster Sohn geboren.

Nach Ablauf des Sommersemesters 1970 meldete ich mich zum Staatsexamen, das ich am 20. November 1970 bestand.

Im September 1971 wurde mein zweiter Sohn geboren.

Seit dem 1. März 1972 bin ich als Medizinalassistentin in der Medizinischen Universitätsklinik Homburg-Saar tätig.